

*Candida albicans*のマクロファージ様細胞からの 選択的サイトカイン産生誘導作用

呂 正 仁¹ 玉井利代子² 清 浦 有 祐²

Selective Cytokine Production Induced by *Candida albicans* in Macrophage - like Cells

Masahito RO, Riyoko TAMAI¹ and Yusuke KIYOURA¹

Host cells produce various cytokines in response to microbial infections. The type of cytokines produced is an important factor when considering disease progression after infection and patient treatment. The present study examined cytokine production induced by *Candida albicans* (*C. albicans*) in macrophage - like cells.

J774.1 cells were cultured for 16 hours in 10% FBS containing RPMI1640 medium in 96-well microplates at $1 \times 10^6/\text{ml}$ (0.2 ml/well). Following this, a heat-killed *C. albicans* suspension was added and cells were cultured for an additional 24 hours. Levels of inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, and MCP-1 in the culture medium were measured using ELISA kits.

Production of IL-6 and MCP-1 significantly increased in J774.1 cells treated with heat-killed *C. albicans* (MOI greater than 10) compared to cells without heat-killed *C. albicans*, although IL-1 β production could not be detected. However, when lipid A was added in place of *C. albicans*, all the three cytokines (IL-1 β , IL-6, and MCP-1) were produced. When cells were treated with mannan isolated from the cell wall of *C. albicans*, none of the cytokines were produced.

C. albicans infection induced a higher degree of MCP-1 production compared to IL-6. This suggests that the high level MCP-1 production resulting from *C. albicans* infection promotes preferential differentiation towards Th2 from Th0, thereby promoting humoral immunity.

Key words : *Candida albicans*, cytokine, MCP-1, IL-6

緒 言

Candida albicans (*C. albicans*) は、口腔や膣内などに常在する真菌で病原性は弱いとされている。しかし、高齢者、悪性腫瘍患者、免疫不全患

者や臓器移植患者などの易感染性宿主において重篤なカンジダ症を引き起こすことがある^{1,2)}。したがって、高齢化社会の進行する中でカンジダ症の問題は今後ますます重要になると考えられる。

C. albicans に対する宿主の防御反応は、表皮・

受付：平成24年3月27日，受理：平成24年4月24日
奥羽大学大学院歯学研究科口腔感染症学専攻¹
奥羽大学歯学部口腔病態解析制御学講座²
(指導：清浦有祐教授)

Department of Oral Infectious Diseases, Ohu University, Graduate School of Dentistry¹
Department of Oral Medical Science, Ohu University School of Dentistry²
(Director : Prof. Yusuke KIYOURA)

粘膜による侵入阻止や唾液などの体液による排除、あるいは体液中に含有される抗菌因子による殺菌などの自然免疫によってまず担われる³⁻⁷⁾。このような防御システムによっても *C. albicans* が排除されずに組織内に侵入すると、好中球やマクロファージが貪食・殺菌を試みる⁸⁾。

微生物の感染に対して宿主細胞は、その表面および細胞質内に存在する Toll-like receptor (TLR) によって感染微生物の病原因子を認識して、さまざまなサイトカインを産生する^{6,9,10)}。したがって、侵入した *C. albicans* を TLR によって認識した好中球やマクロファージもサイトカインを産生する。サイトカインは、多様な機能を持つ生理活性物質であり、その機能はそれぞれのサイトカインによって大きく異なる。食細胞機能の亢進や抗体産生の誘導、あるいは炎症性細胞の遊走を促すことで炎症反応を促進する炎症性サイトカインや炎症反応を抑制する抑制性サイトカインも存在する¹¹⁻¹⁴⁾。

そのため、微生物感染の場ではいかなる種類のサイトカインが産生されるかは感染後の病態の進行とその治療を考える上で重要な要因になると考えられる。サイトカインの過剰な産生は、宿主に対してマイナスに作用する^{15,16)}。我々は菌周病原性細菌の混合感染の際の菌種の組み合わせによって、宿主細胞からの炎症性サイトカイン産生が特異的に亢進することを示した。そして、病原性の増強に関連することも示唆した¹⁴⁾。また、宿主細胞の細菌感染に対する炎症性サイトカイン産生を bisphosphonates が増強することも明らかにしている^{15,16)}。この過剰なサイトカイン産生が、bisphosphonates 関連顎骨壊死の発症誘因になる可能性が考えられる^{15,16)}。

本研究では、*C. albicans* の感染に伴って起こる宿主応答を明らかにする手がかりとして、産生が誘導されるサイトカインを *in vitro* の実験系で調べた。

材料および方法

1. *C. albicans* 菌体の調整

C. albicans は、口腔カンジダ症のマウスモデルを使用した実験で病原性を発揮することが明ら

かにされている OH-1 株を使用した^{1,4,7)}。OH-1 株を 37℃ 好気条件下でサブローデキストロース培地 (BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ, USA) によって培養した。16 時間培養後、遠心分離によって培養上清を取り除き、そこに phosphate-buffered saline (PBS) を加えて 5×10^8 /ml になるように調整した。その PBS 溶液を 95℃ 30 分加熱処理したものを *C. albicans* 菌体の原液として、10% FBS (Biowest, Nuaille, France), 100 U/ml ペニシリンおよび 100 μ g/ml ストレプトマイシン (Gibco, Invitrogen, Carlsbad, CA, U.S.A.) 含有 RPMI1640 培地 (Sigma, St. Louis, MO, U.S.A.) で希釈して任意の菌数に調整して、実験に使用した。

また、*C. albicans* 培養液から通法に従って抽出したマンナン¹⁷⁾ を PBS 中に 10 mg/ml の濃度に調整して原液として、それを上記と同様の 10% FBS 含有 RPMI1640 培養液で各種濃度に調整した。

2. LipidA の調整

Escherichia coli の lipidA の構造と同様なものを合成した合成 lipidA (ペプチド研究所、大阪) を dimethyl sulfoxide (和光純薬、大阪) 中に 1 mg/ml の濃度に調整したものを原液とした¹⁸⁾。そして、上記の 10% FBS 含有 RPMI1640 培養液で使用する濃度に調整した。

3. マウスマクロファージ様細胞 J774.1 細胞

マウスマクロファージ様細胞 J774.1 は、東北大学加齢医学研究所医用細胞資源センター (宮城) から分与された。細胞は、10% FBS 含有 RPMI1640 培地を用いて、37℃、5% CO₂-95% 湿空气中で継代培養を行ったものを実験に使用した^{14, 19)}。

4. J774.1 細胞からのサイトカイン産生の誘導

J774.1 細胞は、96 well マイクロプレート (BD Biosciences) を使用して 5% CO₂ 37℃ 条件下で培養して、各種サイトカイン産生を調べた。具体的には、細胞を 10% FBS 含有 RPMI1640 培養液中に浮遊させて 1×10^6 /ml としたものを各 well に 200 μ l 分注し、37℃、5% CO₂-95% 湿空气中で 16 時間培養した。その後、無血清 RPMI 1640 培地で細胞を 1 回洗浄し、*C. albicans* 加熱死菌液、もしくは対照の培養液を各 well に 200 μ l 加えて、24 時間培養した。*C. albicans* の菌量は

multiplicity of infection (MOI) 1, MOI 10, MOI 100の3種類の濃度になるようにした。

また、一部の実験では *C. albicans* 加熱死菌液の代わりにマンナン、もしくは LipidA をサイトカイン産生誘導物質として用いた。

5. 各種サイトカインの測定

J774.1細胞を培養後に遠心分離を行って培養液を回収し、含有されるサイトカイン量をマウス ELISA キット (eBioscience, CA, USA) を使用して、マイクロプレートリーダー (モデル680; Bio-Rad Laboratories, Inc., Hercules, CA, USA) で測定した。

測定したサイトカインは interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin6 (IL-6), monocyte chemoattractant protein -1 (MCP-1) の3種類である。

6. 統計処理

統計処理は one - way analysis of variance を用いた分散分析の後、Bonferroni or Dunn method による多重比較検定を行った。

結 果

1. *C. albicans* によるサイトカイン産生の誘導

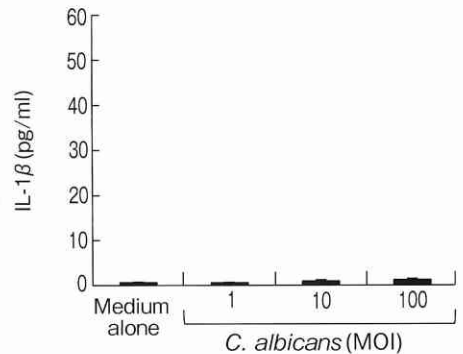
C. albicans 加熱死菌を J774.1細胞に MOI 10以上の濃度で添加して24時間培養すると、加熱死菌を加えない場合と比較して IL-1 β の有意な産生は認められなかった。しかし、IL-6と MCP-1の産生は有意に増加した (図1)。

結果には示さないが、IL-1 β は培養時間が6時間および9時間であっても有意な産生が認められなかった。

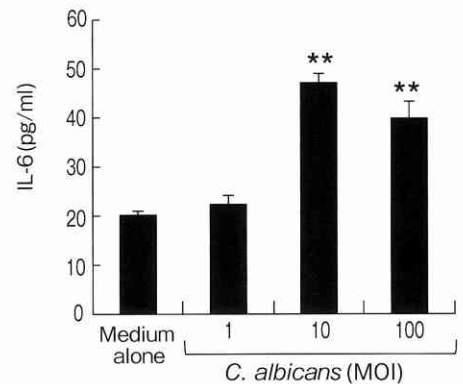
2. LipidA によるサイトカイン産生の誘導

TLR4リガンドの lipidA を J774.1細胞に 100ng/ml の濃度で添加して、24時間培養した (表1)。LipidA を添加した場合は、しない場合と比較して IL-6, MCP-1および IL-1 β は有意に高い産生を示した。一方、*C. albicans* 加熱死菌を MOI 10で加えて培養した場合、lipidA の場合とは異なって図1と同様に IL-6と MCP-1は有意に高い産生が認められたが、IL-1 β は産生されなかった。

A



B



C

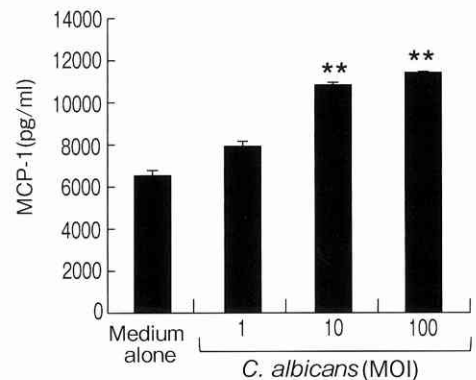


図1 *C. albicans*加熱死菌の量的変化によるJ774.1細胞の炎症性サイトカイン産生誘導

(A) IL-1 β , (B) IL-6, (C) MCP-1. 平均値 \pm SEを示す
**P < 0.01, compared with medium alone.

3. *C. albicans* 由来マンナンによるサイトカイン産生の誘導

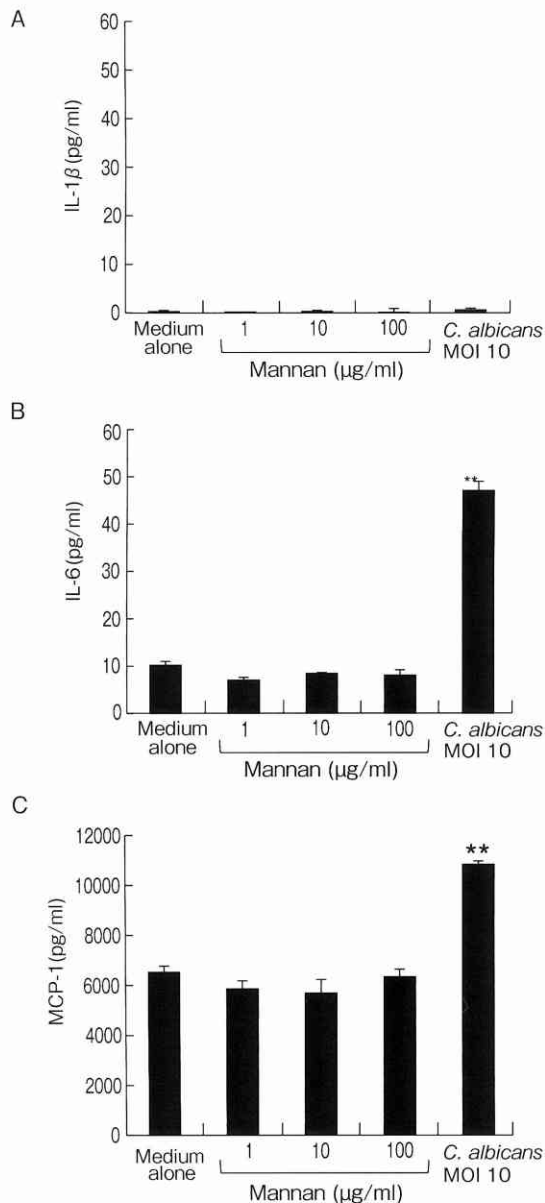
C. albicans 加熱死菌体のいかなる成分が、J774.1細胞のサイトカイン産生を誘導するかを調

表1 *C. albicans* 加熱死菌と lipid A の比較.

平均値±SE を示す.

**P<0.01, compared with medium alone.

Incubation(24h)	IL-1 β (pg/ml)	IL-6(pg/ml)	MCP-1(pg/ml)
Medium alone	2.239 \pm 1.178	6.581 \pm 2.544	13681 \pm 427.3
<i>C. albicans</i> MOI 10	0	46.42 \pm 4.933**	21552 \pm 659.7**
Lipid A 100 ng/ml	10.19 \pm 0.754**	176010 \pm 4957**	250283 \pm 1639**

図2 *C. albicans* 由来マンナンの量的変化によるJ774.1細胞の炎症性サイトカイン産生誘導.(A) IL-1 β , (B) IL-6, (C) MCP-1. 平均値±SEを示す.

**P<0.01, compared with medium alone.

べた。*C. albicans*の細胞壁に由来するマンナンを図2に示す濃度でJ774.1細胞に添加して、24時間培養した(図2)。しかし、マンナンによるサイトカイン産生誘導は認められなかった。

考 察

微生物感染に伴って宿主細胞から産生されるサイトカインは、宿主の感染防御機能を大きく左右する¹⁹⁻²¹⁾。*C. albicans*の菌体は、マウスマクロファージ様細胞であるJ774.1細胞からのIL-6およびMCP-1の産生を誘導することが明らかにされた。しかし、至適培養条件下における産生量はMCP-1がIL-6よりも約200倍以上高い値を示した。一方、グラム陰性菌の細胞壁成分でTLR4のリガンドとして作用するlipidAでは*C. albicans*菌体と異なり、MCP-1とIL-6の産生量に大きな差が認められなかった。この結果から、実際の*C. albicans*の感染においてもMCP-1の高い産生が起きている可能性が考えられる。

LipidAは*C. albicans*菌体と異なり、MCP-1に比較すると低い産生量ではあるが、IL-1 β の有意に高い産生を誘導した。IL-1 β は、微生物感染の際にリンパ球の活性化する他、肝臓に作用して急性期タンパクの産生を誘導することで感染防御に重要な役割を担うサイトカインである²²⁾。そのため、IL-1 β が*C. albicans*感染の際に宿主で産生されないことは、感染防御にとってマイナスとなる可能性も考えられる。

*C. albicans*菌体によって、多量に産生されるMCP-1が病態に及ぼす影響は以下のようなことが考えられる。*C. albicans*に対する感染防御は、細胞性免疫が主体をなしている²³⁾。この細胞性免疫に対してMCP-1が抑制的に作用するのであれば、MCP-1産生誘導作用は*C. albicans*の病原因子の一つになると考えられる。

細胞性免疫において中心を担うのは、ヘルパーT細胞の1型であるTh1細胞である^{20,21,24,25)}。ヘルパーT細胞はTh1細胞と2型のヘルパーT細胞であるTh2細胞に大別され、未分化ヘルパーT細胞がこの2つの細胞に分化する。どちらの細胞に分化するかは、その場に存在するサイトカインの種類に大きな影響を受ける^{20,21,24,26)}。MCP-1が

多く存在した場合には、Th2細胞への分化が促進される^{19,27)}。そのため、大量の MCP-1の産生は、Th1細胞が主体をなす細胞性免疫よりも Th2細胞が主体をなす液性免疫を優先的に誘導するものとなる^{19,25,27)}。Th2細胞が多くなれば、*C. albicans* に対する細胞性免疫機能は低下する。MCP-1が *C. albicans* 菌体の刺激でマクロファージ様細胞から多量に産生されることは、*C. albicans* が体内から排除されにくくなることを意味する。また、MCP-1は単球走化因子と呼ばれているように単球を微生物の侵入局所に集める^{8,12,19,28,29)}。その際に Th1細胞が主体を成す細胞性免疫機能が高まっていれば、*C. albicans* に対する単球の貪食機能が強く亢進されると考える。しかし、細胞性免疫機能よりも液性免疫機能が亢進している状態になっているため、単球の貪食機能は充分ではないことが推察できる。

一方、MCP-1とは逆に産生量が少ない IL-6について考える。IL-6は、17型のヘルパー T 細胞である Th17細胞を未分化 T 細胞から誘導するサイトカインである³⁰⁾。Th17細胞は、サイトカインである interleukin-17(IL-17) を産生するヘルパー T 細胞として同定された^{31~33)}。Th17細胞が誘導されるためには、抗原提示細胞から産生される IL-6が未分化 T 細胞に作用することが必要である³⁰⁾。したがって、IL-6産生が亢進すると Th17が誘導されて IL-17が産生されることになる³⁰⁾。Th17細胞は、マクロファージが *C. albicans* を貪食することを促進する作用を持つことが報告されている^{23,34,35)}。そして、*C. albicans* 感染に対する宿主の感染防御の基本を担う重要なリンパ球と考えられている。本実験結果で、*C. albicans* 菌体は細菌の菌体成分と比較して IL-6産生誘導能が低いことが示された。この結果から、*C. albicans* 感染の場合には Th17細胞が出現しにくくなる可能性が示唆される。そのため、宿主が *C. albicans* を殺菌・排除することが困難になると考えられる。

C. albicans 菌体のいかなる成分が J774.1細胞を刺激して、選択的なサイトカイン産生を誘導するかは不明である。可能性が最も高いものはマンナンである³⁶⁾が、*C. albicans* 由来のマンナンは

J774.1細胞からサイトカイン産生を誘導することができなかった。しかし、*C. albicans* の加熱菌体では誘導されたことから、いくつかの菌体成分の複合的な刺激によって J774.1細胞からサイトカインが産生されることが考えられる。

今回使用した *C. albicans* は、生菌を95℃で加熱処理したものである。加熱の過程でさまざまな菌体成分が変性して、複合体を形成した可能性もある。そのような複合体が TLR を介して J774.1細胞を刺激し、サイトカインを産生したことも示唆される。そのため、実際の *C. albicans* の生菌の感染では起こりえない結果であるとの考えも生じる。しかし、今回示したような極めて大量のサイトカイン産生がアーティファクトによるものとは考えられない。よって、今後は *C. albicans* の菌体処理の方法を変えて、いかなる成分がサイトカインの産生に関わっているかを明らかにする必要がある。

文 献

- 1) Kamagata-Kiyoura, Y., Abe, S., Yamaguchi, H., Nitta, T. : Reduced activity of *Candida* detachment factors in the saliva of the elderly. *J. Infect. Chemother.* **10** ; 59-61 2004.
- 2) Sumi, Y., Miura, H., Sunakawa, M., Michiwaiki, Y., Sakagami, N. : Colonization of denture plaque by respiratory pathogens in dependent elderly. *Gerodontology.* **19** ; 25-29 2002.
- 3) Cannon, R. D., Holmes, A. R., Mason, A. B. and Monk, B. C. : Oral candida : clearance, colonization, or candidiasis? *J. Dent. Res.* **74** ; 1152-1161 1995.
- 4) Schaller, M., Schäfer, W., Korting, H. C., Hube, B. : Differential expression of secreted aspartyl proteinases in a model of human oral candidosis and in patient samples from the oral cavity. *Mol Microbiol.* **29** ; 605-615 1998.
- 5) Kamagata-Kiyoura, Y., Abe, S., Yamaguchi, H., Nitta, T. : Detachment activity of human saliva *in vitro* for *Candida albicans* cells attached to a plastic plate. *J. Infect. Chemother.* **9** ; 215-220 2003.
- 6) Kamagata-Kiyoura, Y., Abe, S., Yamaguchi, H., Nitta, T. : Protective effects of human saliva on experimental murine oral candidiasis. *J. Infect. Chemother.* **10** ; 253-255 2004.
- 7) Willment, J. A., Brown, G. D. : C-type lectin receptors in antifungal immunity. *Trends Mi-*

- crobiol. **16** ; 27-32 2008.
- 8) Seider, K., Heyken, A., Lüttich, A., Miram?n, P., Hube, B. : Interaction of pathogenic yeasts with phagocytes : survival, persistence and escape. *Curr. Opin. Microbiol.* **13** ; 392-400 2010.
 - 9) Akira, S., Uematsu, S. and Takeuchi, O. : Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* **124** ; 783-801 2006.
 - 10) Netea, M. G., Gow, N. A., Munro, C. A., Bates, S., Collins, S., Ferwerda, G., Hobson, R. P., Bertram, G., Hughes, H. B., Jansen T., Jacobs, L., Buurman, E. T., Gijzen, K., Williams, D. L., Torensma, R., Mckinnon, A., MacCallum, D. M., Odds, F. C., Van der Meer, J. W., Brown, A. J., Kullberg, B.J. : Immune sensing of *Candida albicans* requires cooperative recognition of mannans and glucans by lectin and Toll-like receptors. *J. Clin. Invest.* **116** ; 1642-1650 2006.
 - 11) Hirohata, S. and Miyamoto, T. : Elevated levels of interleukin-6 in cerebrospinal fluid from patients with systemic lupus erythematosus and central nervous system involvement. *Arthritis Rheum.* **33** ; 644-649 1990.
 - 12) Jiang, Y., Russell, T. R., Graves, D. T., Cheng, H., Nong, S. H., Levitz, S. M. : Monocyte chemoattractant protein 1 and interleukin-8 production in mononuclear cells stimulated by oral microorganisms. *Infect. Immun.* **64** ; 4450-4455 1996.
 - 13) Sozzani, S., Ghezzi, S., Iannolo, G., Luini, W., Borsatti, A., Polentarutti, N., Sica, A., Locati, M., Mackey, C., Wells, T. N., Biswas, P., Vicenzi, E., Poli, G., Mantovani, A. : Interleukin 10 increases CCR5 expression and HIV infection in human monocytes. *J. Exp. Med.* **187** ; 439-444 1998.
 - 14) Tamai, R., Deng, X., Kiyoura, Y. : *Porphyromonas gingivalis* with either *Tannerella forsythia* or *Treponema denticola* induces synergistic IL-6 production by murine macrophage-like J774.1 cells. *Anaerobe* **15** ; 87-90 2009.
 - 15) Deng, X., Tamai, R., Endo, Y., Kiyoura, Y. : Alendronate augments interleukin-1 β release from macrophages infected with periodontal pathogenic bacteria through activation of caspase-1. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **235** ; 97-104 2008.
 - 16) Tamai, R., Sugiyama, A., Kiyoura, Y. : Alendronate regulates cytokine production induced by lipid A through nuclear factor- κ B and Smad3 activation in human gingival fibroblasts. *J. Periodontal Res.* **46** ; 13-20 2011.
 - 17) Miura N. N., Komai M., Adachi Y., Osada N., Kameoka Y., Suzuki K., Ohno N. : IL-10 is a negative regulatory factor of CAWS-vasculitis in CBA/J mice as assessed by comparison with Bruton's tyrosine kinase-deficient CBA/N mice. *J. Immunol.* **183** ; 3417-3424 2009.
 - 18) Kotani S., Takada H., Tsujimoto M., Ogawa T., Takahashi I., Ikeda T., Otsuka K., Shimauchi H., Kasai N., Mashimo J., Nagano S., Tanaka A., Tanaka S., Harada K., Nagaki K., Kitamura H., Shiba T., Kusumoto S., Imoto M., Yoshimura H. : Synthetic lipid A with endotoxic and related biological activities comparable to those of a natural lipid A from an *Escherichia coli* re-mutant. *Infect. Immun.* **49** ; 225-237 1985.
 - 19) Furukawa, K., Kobayashi, M., Herndon, D. N., Pollard, R.B. and Suzuki, F. : Appearance of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) early after thermal injury : role in the subsequent development of burn-associated type 2 T-cell responses. *Ann. Surg.* **236** ; 112-119 2002.
 - 20) Del Prete, G., Romagnani, S. : The role of TH1 and TH2 subsets in human infectious diseases. *Trends Microbiol.* **2** ; 4-6 1994.
 - 21) Scott, P., Kaufmann, S. H. : The role of T-cell subsets and cytokines in the regulation of infection. *Immunol. Today* **12** ; 346-348 1991.
 - 22) Murphy, K., Travers, P., Walport, M. : 免疫生物学 (笹月健彦監訳) 原著第7版 ; 53-60 南江堂 東京 2010.
 - 23) Puel, A., Picard, C., Cypowyj, S., Lilic, D., Abel, L., Casanova, J. L. : Inborn errors of mucocutaneous immunity to *Candida albicans* in humans : a role for IL-17 cytokines? *Curr. Opin. Immunol.* **22** ; 467-474 2010.
 - 24) Mosmann, T. R., Coffman, R. L. : TH1 and TH2 cells : different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Ann. Rev. Immunol.* **7** ; 145-173 1989.
 - 25) Karpus, W. J., Kennedy, K. J. : MIP-1 α and MCP-1 differentially regulate acute and relapsing autoimmune encephalomyelitis as well as Th1/Th2 lymphocyte differentiation. *J. Leukoc. Biol.* **62** ; 681-687 1997.
 - 26) Romagnani, S. : Understanding the role of Th1/Th2 cells in infection. *Trends Microbiol.* **4** ; 470-473 1996.
 - 27) Chensue, S. W., Warmington, K. S., Ruth, J. H., Sanghi, P. S., Lincoln, P., Kunkel, S. L. : Role of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in Th1 (mycobacterial) and Th2 (schistosomal) antigen-induced granuloma

- formation : relationship to local inflammation, Th cell expression, and IL-12 production. *J. Immunol.* **157** ; 4602-4608 1996.
- 28) Vicenzi, E., Alfano, M., Ghezzi, S., Gatti, A., Veglia, F., Lazzarin, A., Sozzani, S., Mantovani, A., Poli, G. : Divergent regulation of HIV-1 replication in PBMC of infected individuals by CC chemokines : suppression by RANTES, MIP-1 α , and MCP-3, and enhancement by MCP-1. *J. Leukoc. Biol.* **68** ; 405-412 2000.
- 29) Gu, L., Tseng, S., Horner, R. M., Tam, C., Loda, M., Rollins, B. J. : Control of TH2 polarization by the chemokine monocyte chemoattractant protein-1. *Nature* **404** ; 407-411 2000.
- 30) Iwakura, Y., Nakae, S., Saijo, S., Ishigame, H. : The roles of IL-17A in inflammatory immune responses and host defense against pathogens. *Immunol. Rev.* **226** ; 57-79 2008.
- 31) Bettelli, E., Carrier, Y., Gao, W., Korn, T., Strom, T. B., Oukka, M., Weiner, H. L., Kuchroo, V. K. : Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* **441** ; 235-238 2006.
- 32) Ivanov, I. I., McKenzie, B. S., Zhou, L., Todorokoro, C. E., Lepelletier, A., Lafaille, J. J., Cua, D. J. and Littman, D. R. : The orphan nuclear receptor ROR γ directs the differentiation program of proinflammatory IL-17⁺ T helper cells. *Cell* **126** ; 1121-1133 2006.
- 33) Khader, S. A., Gaffen, S. L., Kolls, J. K. : Th17 cells at the crossroads of innate and adaptive immunity against infectious diseases at the mucosa. *Mucosal Immunol.* **2** ; 403-411 2009.
- 34) Kagami, S., Rizzo, H. L., Kurtz, S. E., Miller, L. S., Blauvelt, A. : IL-23 and IL-17A, but not IL-12 and IL-22, are required for optimal skin host defense against *Candida albicans*. *J. Immunol.* **185** ; 5453-5462 2010.
- 35) De Luca, A., Zelante, T., D'Angelo, C., Zagarella, S., Fallarino, F., Spreca, A., Iannitti, R. G., Bonifazi, P., Renauld, J. C., Bistoni, F., Puccetti, P., Romani, L. : IL-22 defines a novel immune pathway of antifungal resistance. *Mucosal Immunol.* **3** ; 361-373 2010.
- 36) Saijo, S., Ikeda, S., Yamabe, K., Kakuta, S., Ishigame, H., Akitsu, A., Fujikado, N., Kusaka, T., Kubo, S., Chung, S. H., Komatsu, R., Miura, N., Adachi, Y., Ohno, N., Shibuya, K., Yamamoto, N., Kawakami, K., Yamasaki, S., Saito, T., Akira, S., Iwakura, Y. : Dectin-2 recognition of α -mannans and induction of Th17 cell differentiation is essential for host defense against *Candida albicans*. *Immunity* **32** ; 681-691 2010.

著者への連絡先 : 清浦有祐, (〒963-8611) 郡山市富田町字三角堂31-1 奥羽大学歯学部口腔病態解析制御学講座
 Reprint requests : Yusuke KIYOURA, Department of Oral Medical Science, Ohu University School of Dentistry 31-1 Misumido, Tomita, Koriyama, 963-8611, Japan